

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA
FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR
LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR
ARMAND CALVAIRE

1^{re} THÈSE. — « CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES COMPOSÉS INDOLIQUES :
ALDÉHYDES ET LITHIENS »

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 29 Mai 1964 devant la Commission d'examen

MM. WIEMANN

Président

TALBOT
PALLAUD
RUMPF

} *Examineurs*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA
FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR
LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR
ARMAND CALVAIRE

1^{re} THÈSE. — « CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES COMPOSÉS INDOLIQUES :
ALDÉHYDES ET LITHIENS »

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 29 Mai 1964 devant la Commission d'examen

MM. WIEMANN

Président

TALBOT
PALLAUD
RUMPF

} *Examineurs*



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen M. Zamansky

G. Julia	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	Soulairac	T Psychophysiologie.
Prenant	T Anatomie et Histol. comparées.	Ulrich	T Physiologie végétale appliquée.
Grassé	T Evolution des êtres organisés.	Maréchal	T Optique théor. et appliquée.
Prevost	T Chimie organique.	Kirrmann	T Théories chimiques.
Wyart	T Minéralogie et Cristallogie.	Chadefaud	T Botanique.
Teissier	T Zoologie.	Mlle Le Breton	T Physiologie de la nutrition.
Mangenot	T Biologie végétale (Orsay).	Lelong	T Application de l'analyse à la géométrie.
Auger	T Physique quantique et relative.	Devillers	T Anatomie et Histol. compar.
Monnier	T Physiologie générale.	Ehresmann	T Topologie algébrique.
Piveteau	T Paléontologie.	Francon	T Physique (S.P.C.N.).
Rocard	T Physique (E.N.S.).	Glangeaud	T Géographie phys. et Géologie.
Cartan	T Mathématiques (E.N.S.).	Godement	T Mathématiques (M.G.P.).
Laffitte	T Chimie générale.	Pisot	T Tech. math. de la Physique.
Favard	T Géométrie supérieure.	Roch	T Géologie.
Coulomb	T Physique du globe.	Schatzmann	T Astrophysique.
Mlle Cousin	T Biologie animale (S.P.C.N.).	Termier	T Géologie générale.
Chrétien	T Chimie minérale.	Zamansky	T Mathématiques générales.
Drach	T Zoologie.	Lenneuer	T Physique (M.G.P.).
Kastler	T Physique (E.N.S.).	Rizet	T Génétique (Orsay).
Ephrussi	T Génétique.	Routhier	T Géologie appliquée.
Rivière	T Géologie (S.P.C.N.) et Sédimentologie (Orsay).	Mme Tonnelat	T Physique théorique.
Gautheret	T Biologie végétale (P.C.B.).	Dixmier	T Mathématiques (M.P.C.).
Lucas R.	T Recherches physiques.	Souchay	T Chimie générale.
Thomas A.	T Biologie cellulaire.	Aigrain	T Electrotechnique générale.
Arnulf	T Optique appliquée.	Brusset	T Chimie systématique.
Morand	T Physique Enseignement.	M. Levy	T Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
Soleillet	T Physique (P.C.B.).	Mme Chaix	T Chimie biologique.
Fortier	T Mécanique expér. des fluides.	Mme Hurel-Py	T Biologie végétale (P.C.B.).
Petit	T Biologie maritime.	Piaux	T Chimie (M.P.C.).
Queney	T Météorologie et dynamique atmosphérique.	Brun	T Mécanique théor. des fluides.
Gallien	T Embryologie.	Lederer	T Chimie biologique (Orsay).
Eichhorn	T Botanique.	Mme Dubreil	T Mathématiques (Agré.).
De Cugnac	T Biologie végétale (S.P.C.N.).	Mme Lelong	T Mathématiques II (E.N.S.).
Mlle Cauchois	T Chimie Physique.	Bellaïr	T Géologie (S.P.C.N.).
Thellier	T Physique du globe.	Cotte	T Physique électricité
L'Heritier	T Biologie générale (Orsay).	Dubois J.-E.	T Chimie organique.
Grivet	T Radioélectricité (Orsay).	Lamotte	T Zoologie (E.N.S.).
Poncin	T Mécanique générale.	Michel A.	T Chimie minérale (Orsay).
Dubreil	T Arithmétique et théorie des nombres.	Olmer	T Energétique générale.
Quelet	T Chimie organique.	Rouault	T Electricité (Orsay).
Cagniard	T Géophysique appliquée.	Gauthier	T Mécanique appliquée.
Champetier	T Chimie macromoléculaire.	Barchewitz	T Chimie Physique.
Cuvillier	T Micropaléontologie.	Brossel	T Physique atomique.
Jung	T Géologie.	Buser	T Physiologie comparée.
Trillat	T Microscopie et diffraction électronique.	Camus	T Physiologie végétale (Orsay).
Wiemann	T Chimie organ. et structurale.	Castaing	T Physique II Thermo. (Orsay).
Jacquinet	T Spectroscopie et Physique céleste (Orsay).	Curien	T Minéralogie et cristallogr.
Vassy	T Physique de l'atmosphère.	Moyse	T Physiologie végétale (Orsay).
Destouches	T Théories physiques.	Noirot	T Evolutions des êtres org.
Amiel	T Chimie générale.	Pannetier	T Chimie générale.
Hocart	T Minéralogie et Cristallogie.	Possompes	T Zoologie.
J.-P. Mathieu	T Physique Optique.	Pullmann	T Chimie quantique.
Couteaux	T Cytologie.	Teillac	T Physique nucléaire et radioactivité (Orsay).
May	T Zoologie (Orsay).	Tonnelat	T Biol. physico-chim. (Orsay).
Choquet	T Théorie des fonctions et Topologie.	Ville	T Econométrie.
Feldmann	T Biologie végétale marine.	Willemart	T Chimie (P.C.B.).
Guinier	T Physique des solides (Orsay).	Dode	T Chimie (Orsay).
Jost	T Physiologie comparée.	Freymann	T Recherches physiques.
Fortet	T Calcul des probabilités et Physique mathématique.	Guinochet	T Biol. vég. (S.P.C.N.) (Orsay).
Schwartz	T Calcul différentiel et intégral.	Rollet	T Chimie minérale.
Chouard	T Physiologie végétale.	Mlle Josien	T Chimie (S.P.C.N.).
Malavard	T Aviation (Tech. Aéronaut.).	Chevalley	T Géométrie algébrique et théorie des groupes.
Brelot	T Calcul différentiel et intégral.	Arnoult	T Electronique (Orsay).
Normant	T Synthèse organique.	Chapelle	T Physique I (Orsay).
Benard	T Chimie minérale.	Delange	T Mathématiques I (Orsay).
Buvat	T Botanique (E.N.S.).	Deny	T Mathématiques gén. (Orsay).
Dugue	T Statistiques mathématiques.	Germain	T Mécanique théor. des fluides.
		Lucas G.	T Géologie.
		Allard	T Chimie Physique.
		Berthelot	T Phys. des particules fondamentales (Orsay).

Bricard	T Météor. et phys. de l'atmosphère.	Nozeran	T Botanique II (Orsay).
Mme Albe-Fessard	T Psycho-physiologie.	Blanc-Lapierre	T Physique (E.N.S.) (Orsay).
Friedel	T Physique des solides (Orsay).	Chevaugéon	T Botanique (Orsay).
M. Julia	T Etudes des Moléculaires complexes.	Kahane	T Mathématiques (Orsay).
Lender	T Biol. anim. (S.P.C.N.) (Ors.).	Samuel	T Mathémat. (E.N.S. féminine).
Magat	T Physico-Chimie des radio-éléments.	Kourganoff	T Astronomie (Orsay).
Mlle Quintin	T Electrochimie.	Thiry	T Mécanique céleste.
Monod	T Chimie du métabolisme.	Abelès	T Physique (S.P.C.N.).
Benoît	T Physiologie animale (Orsay).	Amat	T Physique (P.C.B.).
De Possel	T Analyse numérique.	Auboin	T Géologie.
Charlot	T Chimie analytique.	Mme Benoît-Gueutal	T Physique nucléaire et radio-activité (Orsay).
Lemée	T Ecologie vég. (Orsay).	Bougis	T Biologie marine (Villefranche-sur-Mer).
Guérin	T Chimie (M.P.C.) (Orsay).	Bruhat	T Mathématiques (M.P.C.).
Chatelet M.	T Chimie (P.C.B.).	Brunn	T Géologie historique (Orsay).
Jean	T Physique nucléaire (Orsay).	Chabbal	T Physique (M.G.P.) (Orsay).
Mattler	T Physique (S.P.C.N.).	Dehevels	T Mathématique propédeutique.
Bergerard	T Zoologie (Orsay).	D'Espagnat	T Physique théorique (Orsay).
Bertein	T Electronique (Orsay).	Furon	T Géologie (S.P.C.N.).
Bouissières	T Radiochimie.	Mme Gans	T Génétique.
Mme Couture	T Thermo. et Mécan. Physique.	Geneves	T Biologie végétale (P.C.B.).
Ellenberger	T Géologie des grandes régions du globe.	Guilbert	T Physique (C.U.S. Orléans).
Franc	T Biologie animale (P.C.B.).	Hupe	T Pétrographie.
Schnell	T Botanique tropicale.	Hollande	T Biologie générale.
Stolkowski	T Physiologie végétale.	Lions	T Analyse numérique.
Acher	T Chimie biologique.	Maitte	T Chimie (P.C.B.).
Baudoin	T Biologie animale (P.C.B.).	Meyer	T Physique propédeutique.
Beaumont	T Biologie animale (S.P.C.N.).	Nicolas	T Géologie appliquée.
Blamont	T Géophysique-ionosphère.	Panigel	T Biologie générale.
Bourreau	T Botanique.	Ravier	T Pétrographie.
Curie D.	T Physique (M.G.P.).	Roseau	T Mécan. théor. des fluides.
Durand-Delga	T Géologie.	Roubine	T Electronique.
Freon	T Chimie organique (Orsay).	Silber	T Chimie (P.C.B.).
Heller	T Physiologie végétale.	Uebersfeld	T Electronique.
Tortrat	T Calcul des Probabilités.	Yvon	T Théories physiques.
Cailleux	T Géologie (S.P.C.N.).	Hervé	T Mathématiques.
Magnan	T Physique (S.P.C.N.).	Neron	T Mathémat. (M.P.C.) (Orsay).
Daudel	T Mécanique ondulatoire appl. à la Chimie théorique et à la Physique nucléaire.	Mme Pecker-Wimel	T Astrophysique.
Mlle Fourcroy ..	T Biologie végétale (S.P.C.N.).	Balkansky	T Physique (M.P.C.).
Mme Choquet-Bruhat	T Mécanique analytique et Mécanique céleste.	Le Corre	T Electricité.
Mlle Veil	T Physiologie générale.	Delcroix	T Physique théorique (Orsay).
Lwoff	T Microbiologie.	Gourdin	T Phys. Théor. des Hautes-Energies (Orsay).
Siestrunk	T Mécan. phys. et expérim.	Lehmann	T Phys. Expér. des Hautes-Energies (Orsay).
Lacombe	T Métallurgie des métaux nucléaires (Orsay).	Nataf	T Physique nucléaire et radio-activité (Orsay).
Brochard	T Physique (P.C.B.) (Orsay).	Echalier	T Biologie animale (P.C.B.).
Cabannes	T Mécanique générale.	Barraud	T Physiologie cellulaire.
Mazet	T Mathématiques I (Orsay).	Liorêt	T Physiologie végét. (Orsay).
Lesieur	T Mécanique générale (Orsay).	Dars	T Géologie struc. et géol. appl.
Caïre	T Géographie phys. et Géologie dynamique.	Camefort	T Botanique (agrégation).
Comolet	T Mécanique des Fluides.	Vichniewsky	T Mécanique industrielle.
Corabœuf	T Physiologie animale (Orsay).	Blaquière	T Electronique (Orsay).
Delloue	T Physique de l'exosphère.	Arnous	T Physique théorique.
Gorenflot	T Botanique II (Orsay).	Tatibouet	T Chimie (C.S.U. Orléans).
Houillon	T Biologie animale (P.C.B.).	Malliavin	T Mathémat. propé. (Orsay).
Jullien J.	T Chimie (S.P.C.N.) (Orsay).	Gandemar	T Chimie propédeutique.
Malgrange	T Technique math. de la Physique (Orsay).	Perez Y Jorba ..	T Phys. Exp. des Hautes-Energies (Orsay).
Olivier	T Antropologie.	David	T Chimie (Agrég. Orsay).
		Brousse	T Mécanique théorique.

Le secrétaire général **R. Poullain.**

A MES PARENTS

Ce travail a été réalisé dans le Laboratoire de Chimie Organique de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris, sous la direction de M. PALLAUD, Maître de conférences adjoint à la Faculté des Sciences.

Je le remercie pour ses encouragements, ses conseils et son aide appréciable.

Nous tenons à exprimer à M. le Professeur WIEMANN notre profonde gratitude pour l'honneur qu'il nous fait de présider notre jury.

Que M. TALBOT, Maître de conférences, trouve ici l'expression de ma reconnaissance pour avoir bien voulu juger ce travail.

Je remercie tout spécialement M. le Professeur RUMPF, qui a bien voulu examiner ce travail, pour l'intérêt et les conseils qu'il n'a cessés de nous prodiguer.

Je remercie mes camarades de Laboratoire pour l'amitié précieuse qu'ils m'ont toujours témoignée.

Je remercie les spécialistes du Service de microanalyse organique du Laboratoire Municipal, de spectrographie de l'E.N.S.C.P., de spectrographie de résonance magnétique nucléaire du Laboratoire de M. le Professeur WIEMANN, pour l'aide technique dont ils ont bien voulu me faire bénéficier.

INTRODUCTION

La chimie des hétérocycles polycycliques contenant un atome d'azote, et particulièrement celle de l'indole et de ses dérivés, a suscité très tôt l'attention des chercheurs, tant par sa contribution à l'étude générale des réactions organiques, que par la diversité de ses applications industrielles.

En effet, l'importance du noyau indolique s'avère fondamentale dans la plupart des domaines. En photographie et dans l'industrie des matières tinctoriales, c'est un composant précieux entrant dans la constitution de certains sensibilisateurs du groupe des cyanines et de pigments.

Il présente également un intérêt majeur en biologie. Ses nombreux dérivés carboxylés et aminés, en particulier, ont une action physiologique végétale et animale prononcée sur le métabolisme, dans la croissance des plantes, en tant qu'intermédiaires donnant avec la pyridine des produits antituberculeux, comme noyau fondamental d'alkaloïdes, d'anti-spasmodiques.

Enfin, il ne faudrait pas oublier son rôle dans l'industrie de la parfumerie où l'indole sert de support aux essences naturelles et synthétiques.

Ces nombreuses applications industrielles ont orienté nos travaux vers une étude plus approfondie des dérivés indoliques, principalement des aldéhydes et des lithiens de l'indole.

Nous présentons notre travail en trois parties essentielles :

1°) Préparation des indoles substitués en α selon la méthode de FISCHER. Emploi de l'acide polyphosphorique comme agent de cyclisation.

2°) Obtention et étude des aldéhydes indoliques en position 3.

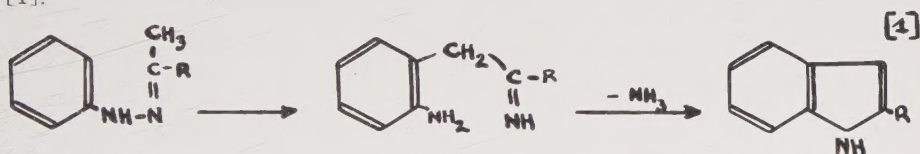
3°) Etude des lithiens de l'indole.

PREMIÈRE PARTIE

Préparation d'indoles substitués en α par la Méthode de Fischer Emploi de l'acide polyphosphorique comme agent de cyclisation

La synthèse de FISCHER (1) représente l'un des plus importants procédés de synthèse indolique. Elle permet d'accéder à un grand nombre de dérivés indoliques par cyclisation de phénylhydrazones de cétones aliphatiques, arylées ou hétérocycliques présentant un groupe fonctionnel acétyl libre.

Le mécanisme de la réaction est encore assez obscur. Cependant plusieurs hypothèses ont été proposées par les chercheurs. Ils sont unanimes à reporter les travaux de G.-M. ROBINSON et R. ROBINSON (2) qui expliquent la cyclisation comme un réarrangement intramoléculaire du type Claisen en position ortho [1].



L'élimination de la molécule d'ammoniac n'étant dans aucun cas expliqué, ALLEN et WILSON (3), au cours d'une étude à l'azote marqué, complétèrent cette théorie en précisant que c'est l'atome d'azote le plus éloigné du noyau aromatique qui est éliminé.

Récemment CARLIN (4), en reprenant l'ensemble de ces résultats, a proposé un processus réactionnel faisant intervenir une transposition circulaire coordonnée en position ortho [2].

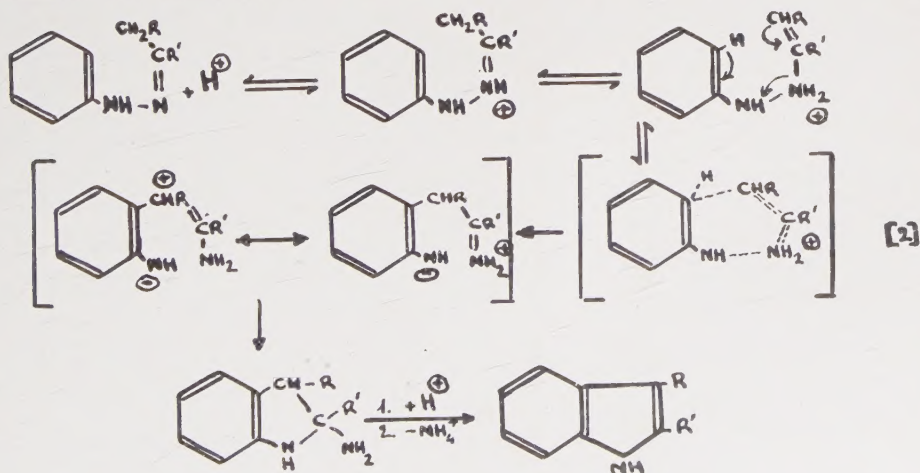
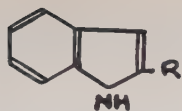


TABLEAU I

Indoles substitués en α	R	phénylhydrazones des cétones	T (°C) des réactions
I. méthyl-2 indole	- CH ₃	CH ₃ -CO-CH ₃	200°
II. phényl-2 indole	- C ₆ H ₅	CH ₃ -CO-C ₆ H ₅	180°
III. p-méthyl phényl-2 indole	- C ₆ H ₄ -CH ₃	CH ₃ -CO-C ₆ H ₄ -CH ₃	180°
IV. p-éthyl phényl-2 indole	- C ₆ H ₄ -C ₂ H ₅	CH ₃ -CO-C ₆ H ₄ -C ₂ H ₅	150-160°
V. p-propyl phényl-2 indole	- C ₆ H ₄ -C ₃ H ₇	CH ₃ -CO-C ₆ H ₄ -C ₃ H ₇	150-160°
VI. p-méthoxy phényl-2 indole	- C ₆ H ₄ -OCH ₃	CH ₃ -CO-C ₆ H ₄ -OCH ₃	160°
VII. p-chloro phényl-2 indole	- C ₆ H ₄ -Cl	CH ₃ -CO-C ₆ H ₄ -Cl	170°
VIII. p-bromo phényl-2 indole	- C ₆ H ₄ -Br	CH ₃ -CO-C ₆ H ₄ -Br	160-170°
IX. p-iodo phényl-2 indole	- C ₆ H ₄ -I	CH ₃ -CO-C ₆ H ₄ -I	150-160°
X. p-diphényl-2 indole	- C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	CH ₃ -CO-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	170-180°
XI. m-nitro phényl-2 indole	- C ₆ H ₄ -NO ₂	CH ₃ -CO-C ₆ H ₄ -NO ₂	130°
XII. o-hydroxy phényl-2 indole	- C ₆ H ₄ -OH	CH ₃ -CO-C ₆ H ₄ -OH	110-120°
XIII. α naphthyl-2 indole	- α C ₁₀ H ₇	CH ₃ -CO-C ₁₀ H ₇ α	140-150°
XIV. β naphthyl-2 indole	- β C ₁₀ H ₇	CH ₃ -CO-C ₁₀ H ₇ β	150°
XV. 2'-furyl-2 indole		CH ₃ -CO- 	110-120°
XVI. 2'-thiényl-2 indole		CH ₃ -CO- 	110-120°
XVII. acide indole carboxylique-2.	- COOH	CH ₃ -CO-COOH	150°

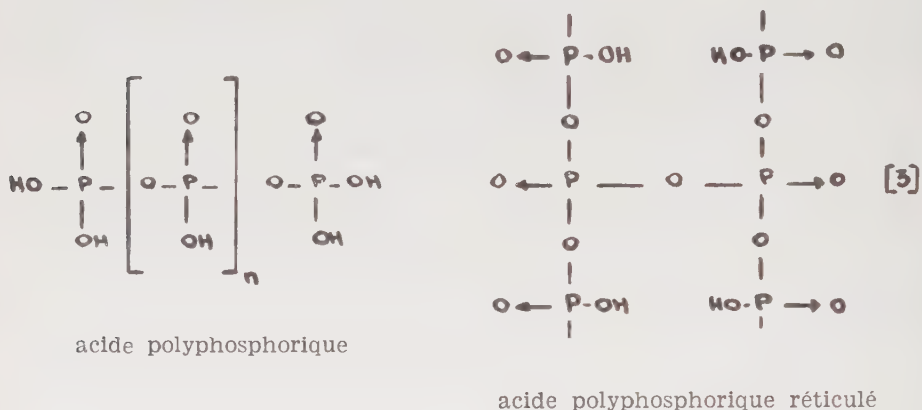


F (°C)	Rendements %	Formules globales	Analyses	
			Calculé	Trouvé
lit (6) : 56-59° trouvé : 56°	65	C_9H_9N (131)	C : 82,44 H : 6,87 N : 10,68	C : 82,15 H : 6,70 N : 10,55
lit (6) : 188-189° trouvé : 189°	85	$C_{14}H_{11}N$ (193)	C : 87,04 H : 5,69 N : 7,25	C : 86,98 H : 5,78 N : 7,13
216° déc.	60	$C_{15}H_{13}N$ (207)	C : 86,35 H : 6,28 N : 6,75	C : 86,76 H : 6,35 N : 6,75
196° déc.	40	$C_{16}H_{15}N$ (221)	C : 86,87 H : 6,78 N : 6,34	C : 86,58 H : 6,75 N : 6,33
193° déc.	40	$C_{17}H_{17}N$ (235)	C : 86,80 H : 7,23 N : 5,45	C : 86,74 H : 7,22 N : 6,07
lit (8) : 227-228° trouvé : 227°	60	$C_{15}H_{13}NO$ (223)	C : 80,71 H : 5,82 N : 6,27	C : 80,67 H : 5,97 N : 6,17
lit (9) : 201-202° trouvé : 203°	60	$C_{14}H_{10}NCl$ (227,5)	C : 73,84 H : 4,39 N : 6,15	C : 73,65 H : 4,38 N : 6,05
lit (3) : 208-209° trouvé : 210°	85	$C_{14}H_{10}NBr$ (272)	C : 61,76 H : 3,67 N : 5,14	C : 61,67 H : 3,52 N : 5,03
240° déc.	60	$C_{14}H_{10}NI$ (319)	C : 52,66 H : 3,13 N : 4,38	C : 52,82 H : 3,02 N : 4,21
lit (6) : 295° trouvé : 295°	60	$C_{20}H_{15}N$ (269)	C : 89,18 H : 5,57 N : 5,21	C : 89,16 H : 5,55 N : 5,31
172-173° déc.	50	$C_{14}H_{10}N_2O_2$ (238)	C : 70,58 H : 4,20 N : 11,76	C : 70,83 H : 4,44 N : 11,83
161-162°	75	$C_{18}H_{11}NO$ (209)	C : 80,35 H : 5,26 N : 6,69	C : 79,98 H : 5,44 N : 6,83
lit (10) : 196° trouvé : 196°	60	$C_{18}H_{13}NCl$ (243)	C : 88,89 H : 5,34 N : 5,76	C : 88,30 H : 5,40 N : 5,71
lit (10) : 202° trouvé : 202°	70	$C_{18}H_{13}NBr$ (243)	C : 88,89 H : 5,34 N : 5,76	C : 88,50 H : 5,25 N : 5,75
122-123°	50	$C_{12}H_9NO$ (183)	C : 78,68 H : 4,91 N : 7,65	C : 78,48 H : 5,16 N : 7,73
lit (10) : 159-160° trouvé : 159°	50	$C_{12}H_9NS$ (199)	C : 72,36 H : 4,72 N : 7,03	C : 72,18 H : 4,32 N : 7,01
lit (11) : 203-204° trouvé : 205-206°	70	$C_9H_7NO_2$ (161)	C : 67,08 H : 4,34 N : 8,69	C : 66,92 H : 4,30 N : 8,75

Dans ce mécanisme complexe, le proton semble jouer le rôle déterminant. On peut, en effet, observer que l'influence de l'agent de cyclisation correspond à de rigoureuses conditions expérimentales. Les principaux catalyseurs employés dans la réaction de Fischer sont des solutions alcooliques d'acides chlorhydrique ou sulfurique, le chlorure de zinc ou le trifluorure de bore.

Dernièrement, KISSMANN, FARNWORTH et WITKOP (5) ont utilisé avec succès un nouveau catalyseur : l'acide polyphosphorique. Ce réactif, qui possède à la fois des propriétés cyclisantes et déshydratantes, constitue un moyen d'accès élégant à de nombreux dérivés indoliques.

Les structures des acides polyphosphoriques sont les suivantes :



La formule générale d'un acide polyphosphorique correspond à l'équation chimique [4] :



L'acide polyphosphorique (6-7) est un produit brun clair, hygroscopique, extrêmement visqueux à la température ordinaire, mais devenant fluide vers 60 à 70°. Son pH varie de 3,8 à 4,2 et sa masse spécifique est de 2,06 à 20° quand le pourcentage d'anhydride phosphorique atteint 83 %.

Pratiquement, l'acide polyphosphorique est une solution à 82-84 % d'anhydride phosphorique dans l'acide orthophosphorique.

La technique opératoire nécessite l'emploi d'une masse d'acide polyphosphorique 5 à 10 fois plus grande que celle de l'hydrazone à cycliser.

Les rendements des réactions sont semblables à ceux des autres modes d'obtention, mais les principaux avantages résident dans la rapidité et le contrôle de la réaction, le plus souvent fortement exothermique, et surtout dans la purification des produits n'exigeant qu'une simple décomposition de la masse sirupeuse par de l'eau glacée.

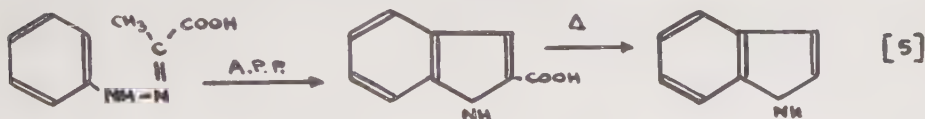
Les indoles substitués en α peuvent être obtenus non seulement à partir de phénylhydrazone de cétone, mais aussi à partir d'un mélange de phénylhydrazine et de cétone. Cependant l'utilisation de phénylhydrazones purifiées est préférable pour l'isolement des produits indoliques lors de l'hydrolyse.

Le tableau I résume les différents indoles substitués en α obtenus par cyclisation à l'aide de l'acide polyphosphorique des phénylhydrazones des cétones aliphatiques, arylées ou hétérocycliques suivantes :

- acétone
- acétophénone
- acétophénones substituées par les groupes fonctionnels :
 - en position para : — méthyle, éthyle, propyle
 - méthoxyle
 - halogènes (Cl, Br, I)
 - phényle
 - en position méta — NO₂
 - en position ortho — hydroxyle
- méthyle α naphtyl cétone
- méthyle β naphtyl cétone
- acétyl-2 furanne
- acétyl-2 thiophène

Similairement, nous avons essayé de préparer l'indole lui-même, par cyclisation à l'aide de l'acide polyphosphorique, en utilisant la phénylhydrazone de l'acétaldéhyde, obtenue par dépolymérisation du paraldéhyde, suivie d'une condensation immédiate avec la phénylhydrazine en milieu alcoolique. La réaction est très violente, fortement exothermique. Une formation importante de goudrons empêchant toute purification des produits d'hydrolyse ne nous a pas permis d'isoler l'indole attendu.

Ces essais infructueux nous ont amené à synthétiser l'indole par l'intermédiaire de l'acide indole carboxylique-2. Celui-ci est obtenu avec un bon rendement (70 %) par cyclisation de la phénylhydrazone de d'acide pyruvique avec l'acide polyphosphorique comme catalyseur [5].



L'indole est ensuite obtenu par décarboxylation de l'acide indole carboxylique-2 sous l'action de la chaleur avec un rendement de 60 %.

Les indoles substitués en α obtenus présentent une odeur aromatique agréable. Le méthyl-2 indole fait exception; s'il n'est pas absolument pur, il possède comme l'indole une odeur fécale prononcée.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

A) *Préparation de l'acide polyphosphorique*

Dans un ballon en pyrex à trois tubulures auquel on a adapté un thermomètre, un agitateur mécanique et un réfrigérant muni d'une garde à chlorure de calcium, on introduit successivement une molécule d'anhydride phosphorique puis, par petites fractions, sans agitation, une molécule d'acide orthophosphorique à 85 %. On rend le mélange homogène par une agitation rapide à température ambiante d'abord, jusqu'à une dissolution presque complète, puis par chauffage progressif, enfin à 150-180° pendant trois heures environ.

Il n'a pas été observé d'attaque apparente du verre à cette température.

Après refroidissement, l'acide, transféré dans un flacon en pyrex fermé hermétiquement, est prêt pour son emploi.

B) *Mode opératoire général pour les cyclisations des phénylhydrazones par l'acide polyphosphorique*

L'appareillage est composé d'un ballon à trois tubulures muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à reflux surmonté d'une garde à chlorure de calcium, et d'un thermomètre.

Cinq à dix parties de l'acide polyphosphorique sont disposées au fond du tricol et on ajoute une partie de la phénylhydrazone cristallisée en agitant modérément. Le mélange est ensuite soumis à une agitation énergique.

La réaction est le plus souvent fortement exothermique : afin d'éviter la formation de goudrons, il est nécessaire de prévoir un bain réfrigérant pour contrôler la température de réaction. Cependant, dans certains cas, il faut amorcer la réaction par un chauffage progressif.

La réaction est pratiquement terminée au bout d'une demi-heure. On verse alors le contenu du ballon dans de l'eau glacée, en agitant avec soin. On essore sur büchner et l'indole est purifié par cristallisation dans un solvant approprié (alcool, acétate d'éthyle, ligroïne ou benzène).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) FISCHER, Ann., 1886, 236, p. 121.
- (2) G.-M. ROBINSON et R. ROBINSON, J. Chem. Soc., 1924, p. 817.
- (3) ALLEN et WILSON, J. Am. Chem. Soc., 1943, 65, p. 611.
- (4) CARLIN, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, p. 1.077.
- (5) KISSMANN, FARNWORTH et WITKOP, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, p. 394.
- (6) POPP et MAC EVEN, Chem. Reviews, 1958, 58, p. 321.
- (7) BELL, Ing. Eng. Chem., 1948, 40, p. 1.464.
- (8) MARTINOV et SHCHELKUNOV, Zh. Obsch. Khim., 1962, 32, p. 231.
- (9) COLLET, Bull. Soc. Chim., 1899, 21, p. 65.
- (10) BRUNK, Ann., 1893, 272, p. 204.
- (11) REISSERT, Ber., 1897, 30, p. 1.030.

DEUXIÈME PARTIE

Préparation et étude des indoles aldéhyde-3

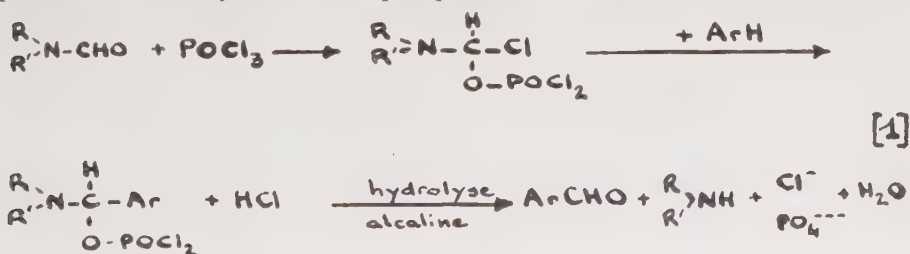
Nous nous proposons de diviser notre travail en deux parties.

PREMIÈRE PARTIE

Préparation des formyl-3 indoles

La réactivité de la position 3 du noyau fondamental de l'indole est mise en évidence par la diversité des méthodes utilisées pour l'obtention d'indoles aldéhyde-3 variés (1, 2, 3, 4, 5, 6).

La méthode de formylation la plus élégante jusqu'à ce jour est celle de VILSMEIER et HAACK (7, 8). Elle permet l'introduction d'un groupe carbonyle dans un composé aromatique, en l'occurrence un hétérocycle, possédant au moins un hydrogène actif grâce aux produits d'addition intermédiaires fournis par action de l'oxychlorure de phosphore sur les formamides substitués [1].



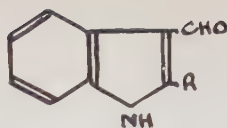
Dans la formylation de l'indole par le procédé de Vilsmeier et Haack, SMITH (9), puis ANTONY (10) ont proposé deux mécanismes réactionnels faisant intervenir, respectivement, un ou deux hydrogènes actifs. Les divergences se manifestent à propos de l'ionisation du produit d'addition intermédiaire, ionisation du groupe phosphoré ou du groupe chloré.

Dans ce travail, nous avons utilisé deux formamides substitués : le N-méthylformanilide et le diméthylformamide en présence d'oxychlorure de phosphore.

Les modes opératoires diffèrent légèrement. Pour le N-méthylformanilide, on opère dans un solvant chloré tel que l'orthodichlorobenzène qui est éliminé par entraînement à la vapeur en fin de réaction. Dans le deuxième cas, le diméthylformamide sert à la fois de réactif et de solvant. En outre, la méthode est plus rapide et l'on peut observer des rendements en aldéhyde supérieurs à ceux obtenus avec le N-méthylformanilide.

Ces différents avantages nous ont amenés à employer préférentiellement le diméthylformamide dans la synthèse des formyl-3 indoles.

TABLEAU I



R	Formule Globale	F (°C)	Rt %	Analyses		Spectre ultra violet $\lambda_{\max}$ (m μ) (log ϵ)	Oxime F (°C)
				Calculé	Trouvé		
I. -H	C_9H_7NO (145)	lit (11) : 193-194° trouvé : 194°	80	C: 74,48 H: 4,82 N: 9,62	C: 74,23 H: 4,79 N: 9,60	260 (3,90) 296 (3,96)	197-198°
II. -CH ₃	$C_{10}H_9NO$ (159)	lit (12) : 202° trouvé : 202°	80	C: 75,46 H: 5,66 N: 10,06	C: 75,55 H: 5,60 N: 10,07	267 (4,06) 304 (4,08)	158°
III. -C ₆ H ₅	$C_{15}H_{11}NO$ (221)	lit (13) : 251° trouvé : 251-253°	75	C: 81,44 H: 4,97 N: 6,32	C: 81,35 H: 5,03 N: 6,30	258 (4,45) 315 (4,13)	183-184°
IV. p-C ₆ H ₄ -OCH ₃	$C_{16}H_{13}NO$ (251)	lit (14) : 231° trouvé : 231°	55	C: 76,49 H: 5,17 N: 5,66	C: 76,36 H: 5,33 N: 5,69	262 (4,47) 320 (4,16)	198°
V. p-C ₆ H ₄ -Cl	$C_{15}H_{10}NOCl$ (255,5)	261°	55	C: 70,45 H: 3,91 N: 5,47	C: 70,47 H: 3,82 N: 5,50	261,5 (4,55) 320 (4,24)	228°
VI. p-C ₆ H ₄ -Br	$C_{15}H_{10}NOBr$ (300)	270°	60	C: 60,00 H: 3,33 N: 4,66	C: 60,12 H: 3,50 N: 4,74	261 (4,45) 308 (4,15)	225°
VII. p-C ₆ H ₄ -I	$C_{15}H_{10}NOI$ (347)	277° déc.	65	C: 58,81 H: 2,93 N: 4,03	C: 51,59 H: 2,92 N: 4,08		205° déc.
VIII. p-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅	$C_{21}H_{15}NO$ (294)	314°	70	C: 84,34 H: 5,05 N: 4,71	C: 84,75 H: 4,92 N: 4,82	270 (3,84) 326 (3,59)	235°
IX m. C ₆ H ₄ -NO ₂	$C_{15}H_{10}NO_2$ (266)	244-245°	60	C: 67,53 H: 3,75 N: 10,52	C: 67,31 H: 3,88 N: 10,37	260 (4,43) 317 (4,11)	198°
X o. C ₆ H ₄ -OH	$C_{15}H_{11}NO_2$ (237)	210°	60	C: 75,94 H: 4,64 N: 5,90	C: 75,87 H: 4,51 N: 5,65		180°
XI. α -C ₁₀ H ₇	d $C_{19}H_{13}NO$ (271)	250°	60	C: 84,13 H: 4,73 N: 5,16	C: 84,48 H: 4,84 N: 5,23		180°
XII. β -C ₁₀ H ₇	β $C_{19}H_{13}NO$ (271)	255°	75	C: 84,13 H: 4,73 N: 5,16	C: 84,02 H: 4,56 N: 5,30	255 (4,67) 327 (4,25)	182°

Le tableau I résume les aldéhydes-3 indoles obtenus par action de ce réactif sur différents indoles : indole aldéhyde-3 (I), méthyl-2 indole aldéhyde-3 (II), phényl-2 indole aldéhyde-3 (III), p-méthoxyphényl-2 indole aldéhyde-3 (IV), p-chlorophényl-2 indole aldéhyde-3 (V), p-bromophényl-2 indole aldéhyde-3 (VI), p-iodophényl-2 indole aldéhyde-3 (VII), p-diphényl-2 indole aldéhyde-3 (VIII), m-nitrophényl-2 indole aldéhyde-3 (IX), o-hydroxyphényl-2 indole aldéhyde-3 (X), α -naphtyl-2 indole aldéhyde-3 (XI), β -naphtyl-2 indole aldéhyde-3 (XII).

Cette méthode rapide et pratique permet d'obtenir d'excellents rendements.

Les spectres d'absorption dans l'infra-rouge de ces aldéhydes indoliques donnent une bande caractéristique du groupe —CHO à $1630\text{--}1640\text{ cm}^{-1}$ (6,18–6,2 μ) et une bande NH à $3140\text{--}3150\text{ cm}^{-1}$ (3,15–3,2 μ).

DEUXIÈME PARTIE

Etude des aldéhydes indoliques

Nous avons systématiquement utilisé quatre aldéhydes de référence :

1°) deux aldéhydes à substituants aliphatiques :

- indole aldéhyde-3 (I)
- méthyl-2 indole aldéhyde-3 (II)

2°) deux aldéhydes à substituants aromatiques :

- phényl-2 indole aldéhyde-3 (III)
- β naphtyl-2 indole aldéhyde-3 (XII)

Ces composés donnent des dérivés caractéristiques normaux : oximes phénylhydrazones et semicarbazones. Cependant les aldéhydes substitués en position 2 ne donnent ni combinaison bisulfite ni test positif à la fuschine bisulfitée. Le phényl-2 indole aldéhyde-3 ne donne aucun miroir d'argent avec le réactif de Tollens et ne réduit pas la liqueur de Fehling.

Les condensations benzoïniques, la réaction de Cannizaro et la réaction de Perkins ne se font pas.

La faible réactivité de ces aldéhydes nous a amené à examiner leurs vitesses d'oximation. L'observation du diagramme représentant les vitesses d'oximation de ces aldéhydes (fig. 1) permet de constater des vitesses de réaction normales pour des aldéhydes et sensiblement égales, sauf pour le méthyl-2 indole aldéhyde-3.

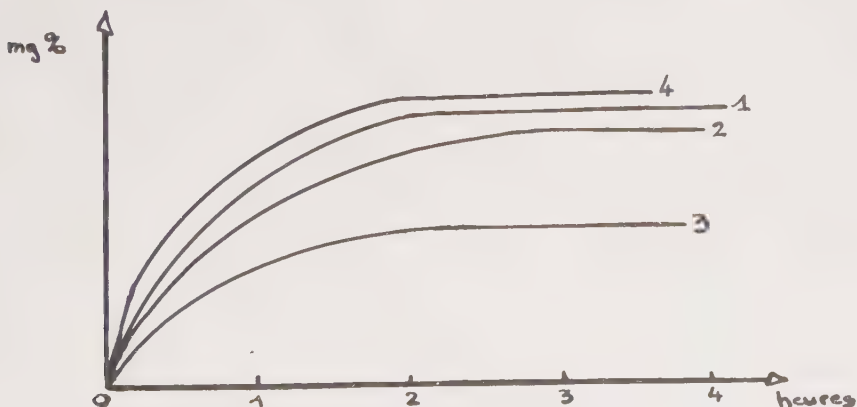


Fig. 1. — Vitesses d'oximation des formyl-3 indoles

Milieu alcalin 1,2 N :

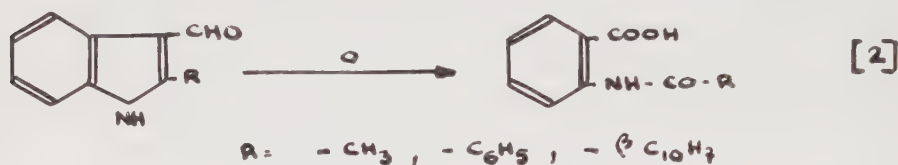
- (1) indole aldéhyde-3 : 1 h. 45
- (2) méthyl-2 indole aldéhyde-3 : 2 h. 30
- (3) phényl-2 indole aldéhyde-3 : 1 h. 30
- (4) β naphtyl-2 indole aldéhyde-3 : 1 h. 40

Milieu alcalin 2 N :

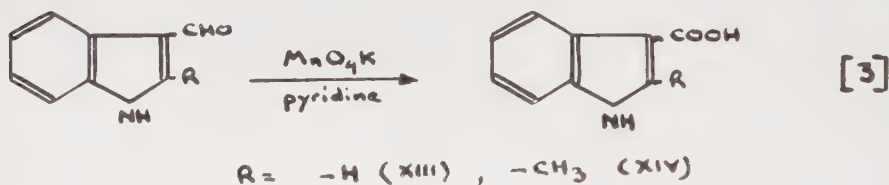
réactions instantanées.

Nous avons essayé sans succès plusieurs méthodes d'oxydation de ces aldéhydes en acides carboxyliques-3 indoles.

Par oxydation énergique (mélange de Beckmann, eau oxygénée), on observe une coupure oxydative du noyau pyrrolique conduisant aux acides N-acétyl, N-benzoyl et N- β naphtoyl anthraniliques correspondants [2].



Par oxydation ménagée à l'aide du nitrate d'argent (méthode de Delépine), il n'y a pas de transformation en acide, l'aldéhyde est régénéré en fin d'expérience. Cependant ELLINGER (1), par oxydation de l'indole aldéhyde-3 à l'aide du permanganate de potassium en milieu alcalin, obtient l'acide indole carboxylique-3 (XIII).



Ce procédé permet d'obtenir également l'acide méthyl-2 indole carboxylique-3 (XIV), mais les dérivés à substituants phényle et β naphtyle n'ont pas été isolés.

La réduction des indoles aldéhyde-3 a été récemment reportée par LEETE (15). L'auteur préconise l'hydrure double de bore et de sodium pour la réduction des aldéhydes en alcools. Précédemment, MADINAVEITA (16) obtenait l'hydroxyméthyl-3 indole (XV) par hydrogénation catalytique de l'indole aldéhyde-3 en présence du catalyseur d'Addams PtO_2 .

Nous avons utilisé au cours de ce travail l'hydrogénation catalytique en présence de nickel de Raney pour l'obtention des alcools ainsi que la méthode au borohydrure de sodium [4].

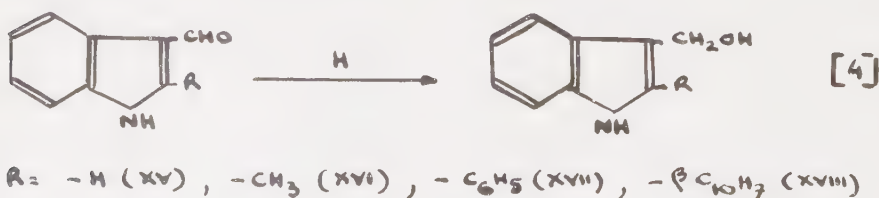
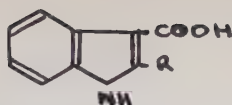
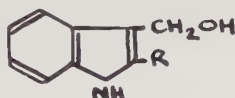


TABLEAU II.



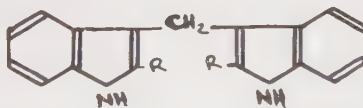
R	Formule Globale	F (°C)	Rt %	Solvant de recristallisation	Analyses	
					Calculé	Trouvé
XIII. -H	$C_9H_7NO_2$ (161)	lit (1): 218° tr: 216-217°	60	acétone aqueuse (prismes)	C: 67,08 H: 4,34 N: 19,87	C: 66,92 H: 4,30 N: 19,80
XIV. -CH ₃	$C_{10}H_9NO_2$ (175)	lit (26): 206-212° tr: 207-208°	55	acétone aqueuse (prismes)	C: 68,57 H: 5,14 N: 8,00	C: 68,32 H: 5,17 N: 8,23

TABLEAU III.



R	Formule Globale	F (°C)	Rt %	Spectre infra-rouge cm ⁻¹ (μ)	Analyses	
					Calculé	Trouvé
XV. -H	C_9H_9NO (147)	lit (16): 90° tr: 90-91°	65	NH: 3420 (2,91) OH: 3300 (3,05)	C: 73,46 H: 6,12 N: 9,52	C: 73,35 H: 6,14 N: 9,48
XVI. -CH ₃	$C_{10}H_{11}NO$ (161)	lit (15): 112-114° tr: 112°	50	NH: 3420 (2,91) OH: 3250 (3,10)	C: 74,53 H: 6,83 N: 8,65	C: 74,39 H: 6,85 N: 8,73
XVII. -C ₆ H ₅	$C_{15}H_{13}NO$ (223)	lit (15): 129° tr: 129°	65	NH: 3450 (2,90) OH: 3150 (3,17)	C: 80,71 H: 5,82 N: 6,27	C: 80,88 H: 5,84 N: 6,34
XVIII. -β-C ₁₀ H ₇	$C_{19}H_{15}NO$ (273)	146-147°	60	NH: 3450 (2,90) OH: 3110 (3,20)	C: 83,51 H: 5,49 N: 5,11	C: 83,43 H: 5,43 N: 5,19

TABLEAU IV.

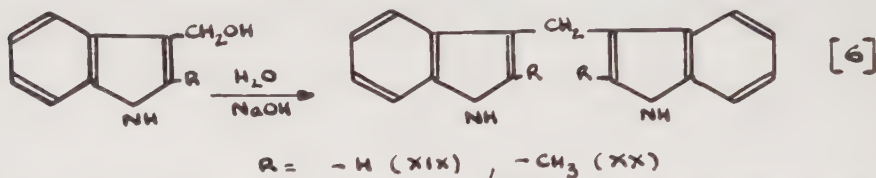


R	Formule Globale	F (°C)	Spectre ultra-violet λ max mμ (log ε)	Analyses	
				Calculé	Trouvé
XIX. -H	$C_{17}H_{14}N_2$ (246)	lit (25): 164° tr: 168°	280 (4,42) 255 (4,25)	C: 82,92 H: 5,69 N: 11,38	C: 82,88 H: 5,58 N: 11,25
XX. -CH ₃	$C_{19}H_{18}N_2$ (274)	lit (27): 237-238° tr: 238°	280 (4,42) 255 (4,25)	C: 83,21 H: 6,56 N: 10,21	C: 83,19 H: 6,32 N: 10,50

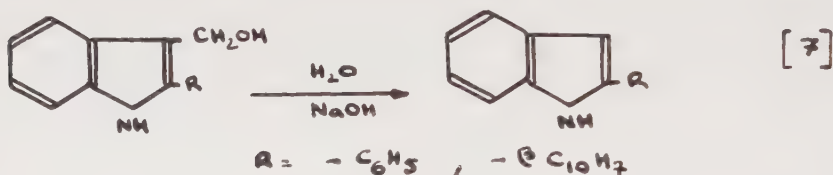
La réduction de ces aldéhydes par l'hydrure double d'aluminium et de lithium (17) ne conduit pas aux alcools attendus mais aux carbures méthylés correspondants [5].



Les alcools obtenus sont très sensibles à l'hydrolyse. Sous l'action de solutions aqueuses alcalines (soude, potasse), parfois simplement par reflux en présence d'eau, les dérivés à substituants aliphatiques conduisent aux di-indolylméthanes [6].



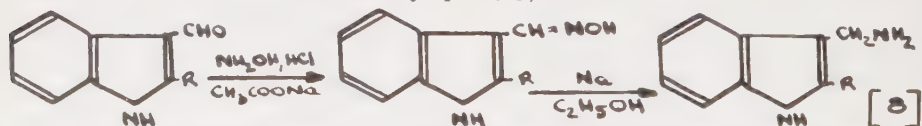
Tandis que les dérivés à substituants aromatiques, dans les mêmes conditions, régénèrent les indoles correspondants [7].



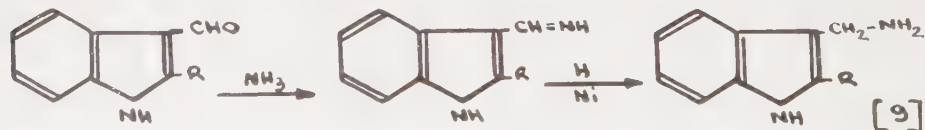
Les tableaux III et IV résument les hydroxyméthyl-3 indoles et les di-indolylméthanes obtenus : hydroxyméthyl-3 indole (XV), hydroxyméthyl-3 méthyl-2 indole (XVI), hydroxyméthyl-3 phényl-2 indole (XVII), hydroxyméthyl-3 β naphthyl-2 indole (XVIII), di-3-indolylméthane (XIX), bis (méthyl-2 3-indolyl) méthane (XX).

Le passage de la fonction aldéhyde à la fonction amine est réalisé par deux procédés :

1°) formation des aminométhyl-3 indoles par réduction des oximes à l'aide du sodium et de l'alcool éthylique [8];

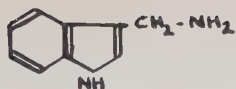


2°) méthode de MIGNONAC (18) : hydrogénation catalytique de l'imine en présence de nickel de Raney [9].



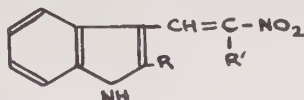
Les rendements sont sensiblement identiques par les deux méthodes. Le tableau V présente les aminométhyl-3 indoles obtenus : aminométhyl-3 indole (XXI), aminométhyl-3 méthyl-2 indole (XXII), aminométhyl-3 phényl-2 indole (XXIII), aminométhyl-3 β naphthyl-2 indole (XXIV).

TABLEAU V.



R	Formule Globale	F (°C)	Rt %	Spectre infra-rouge cm^{-1} (μ)	Analyses	
					Calculé	Trouvé
XXI. -H	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2$ (146)	lit (2B) : 84° trouvé : 84°	65	NH : 3400 (3,00) CH_2 : 2850 (3,50)	C : 73,97 H : 6,84 N : 19,17	C : 73,58 H : 6,65 N : 19,10
XXII. - CH_3	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (160)	$125-126^\circ$	60	NH : 3200 (3,10) CH_2-CH_3 : 2980 (3,3)	C : 75,00 H : 7,50 N : 17,50	C : 74,48 H : 7,38 N : 17,42
XXIII. - C_6H_5	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (222)	$156-157^\circ$	65	NH : 3200 (3,10) CH_2 : 2980 (3,3)	C : 81,08 H : 6,30 N : 12,61	C : 81,18 H : 6,25 N : 12,75
XXIV. $\beta\text{-C}_{10}\text{H}_7$	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2$	$165-166^\circ$	60	NH : 3200 (3,10) CH_2 : 2980 (3,3)	C : 83,82 H : 5,88 N : 10,24	C : 83,72 H : 5,35 N : 10,08

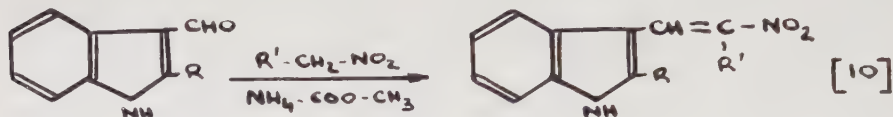
TABLEAU VI.



R	R'	Formule Globale	F (°C)	Rt %	Spectre ultra-violet λ_{max} m μ	Analyses	
						Calculé	Trouvé
XXV. -H	-H	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (188)	lit (21) : 171° tr : 170°	80	279 (3,59) 284 (3,58) 406 (3,91)	C : 63,82 H : 4,25 N : 14,83	C : 63,67 H : 4,20 N : 14,79
XXVI. - CH_3	-H	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (202)	lit (20) : 191° tr : 191°	90	280 (3,95) 285 (3,93) 418 (4,32)	C : 65,34 H : 4,95 N : 13,86	C : 65,30 H : 5,04 N : 13,95
XXVII. - C_6H_5	-H	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (264)	$225-226^\circ$	85	242 (4,45) 297,5 (4,30) 418 (4,29)	C : 72,72 H : 4,54 N : 10,60	C : 72,82 H : 4,88 N : 10,65
XXVIII. $\beta\text{-C}_{10}\text{H}_7$	-H	$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (344)	293°	95	276 (3,67) 316 (3,57) 424 (3,54)	C : 76,43 H : 4,45 N : 8,91	C : 76,24 H : 4,75 N : 8,87
XXIX. -H	- CH_3	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (202)	lit (21) : 196° tr : 196°	80	280 (3,59) 285 (3,58) 407 (3,91)	C : 65,34 H : 4,95 N : 13,96	C : 65,15 H : 4,85 N : 13,84
XXX. - CH_3	- CH_3	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (216)	161°	80	276 (3,57) 316 (3,57) 424 (3,54)	C : 66,66 H : 5,55 N : 12,96	C : 66,52 H : 5,64 N : 12,84
XXXI. - C_6H_5	- CH_3	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (278)	232°	85	280 (3,57) 285 (3,58) 407 (3,91)	C : 73,38 H : 5,03 N : 10,07	C : 73,19 H : 5,04 N : 10,23
XXXII. $\beta\text{-C}_{10}\text{H}_7$	- CH_3	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	165°	85	237 (4,46) 285 (4,30) 416 (3,85)	C : 76,82 H : 4,87 N : 8,53	C : 76,65 H : 4,58 N : 8,55

La littérature mentionne un certain nombre de condensations avec des composés à méthylène actif en solution alcoolique : cyanacétate d'éthyle, cyanure de benzyle, cyanacétamide, acétophénone, acides barbiturique et thiobarbiturique, et hydantoïne (19, 20, 21).

Par action des nitroparaffines sur les aldéhydes indoliques en présence d'acétate de ammonium, on obtient avec d'excellents rendements des produits de condensation suivant le processus réactionnel [10].



Les carbures nitrés sont utilisés en excès comme solvants.

L'emploi comme catalyseur des échangeurs d'ions fortement ou faiblement anioniques (Dowex I et II) en solution alcoolique ne s'est avéré efficace que dans la condensation du nitrométhane avec l'indole aldéhyde-3.

Le tableau VI résume les différents produits de condensation obtenus avec deux nitroparaffines :

— le nitrométhane (R = H)

nitro-2' vinyl-3 indole (XXV)
 nitro-2' vinyl-3 méthyl-2 indole (XXVI)
 nitro-2' vinyl-3 phényl-2 indole (XXVII)
 nitro-2' vinyl-3 β naphtyl-2 indole (XXVIII)

— et le nitroéthane (R = CH₃)

nitro-2' méthyl-2' vinyl-3 indole (XXIX)
 nitro-2' méthyl-2' vinyl-3 méthyl-2 indole (XXX)
 nitro-2' méthyl-2' vinyl-3 phényl-2 indole (XXXI)
 nitro-2' méthyl-2' vinyl-3 β naphtyl-2 indole (XXXII).

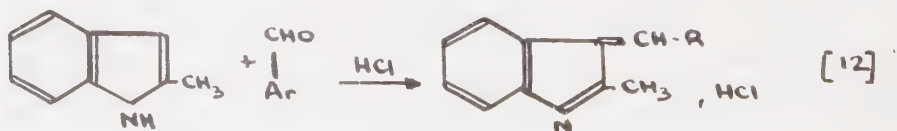
Tous les produits obtenus sont fortement colorés (jaune, orange ou rouge sombre).

L'hydrogénation de ces composés de condensation, à l'aide de l'hydrure double d'aluminium et de lithium suivie d'un barbotage d'acide chlorhydrique gazeux sec dans la solution étherée finale, permet d'obtenir les chlorhydrates de tryptamines substituées correspondantes [11].

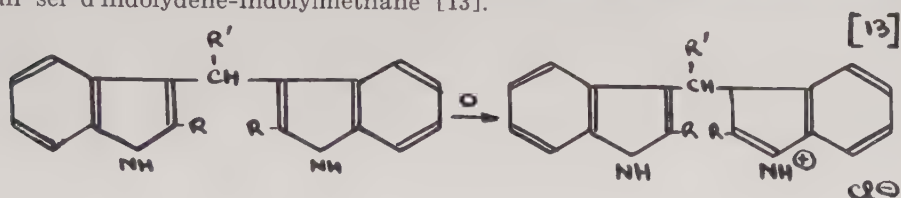


Enfin nous avons étudié les condensations de l'indole et du méthyl-2 indole avec les aldéhydes indoliques.

RENZ et LOEW (22), puis FREUD et LEBACH (23) signalent que le méthyl-2 indole se condense en solution alcoolique et en présence d'acides chlorhydrique ou sulfurique, avec les composés carbonyles, aliphatiques ou aromatiques — aldéhydes et cétones — pour donner des substances du type indolénine [12].



Similairement, deux molécules d'indole ou de méthyl-2 indole sont condensées avec une molécule de l'aldéhyde pour donner un di-indolylméthane ou un sel d'indolydène-indolylméthane [13].



D'autres catalyseurs ont été proposés pour ces réactions, notamment l'acide formique (24) et l'acide acétique (25). Les meilleurs rendements sont obtenus quand le pH des solutions est compris entre 2 et 3.

Nous avons utilisé comme agents de condensation l'acide acétique et les échangeurs d'ions : un échangeur d'ions cationiques organique (amberlite IR 120) et les échangeurs d'ions minéraux (polyphosphate de zirconium). Toutefois, la très faible solubilité des substances obtenues dans tous les solvants organiques nous a amené à employer préférentiellement l'acide acétique comme catalyseur.

Dans aucun cas nous avons isolé de composés correspondant au type indolydène-indolylméthane, mais nous avons obtenu une condensation trimo-

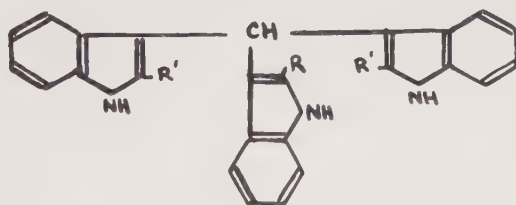
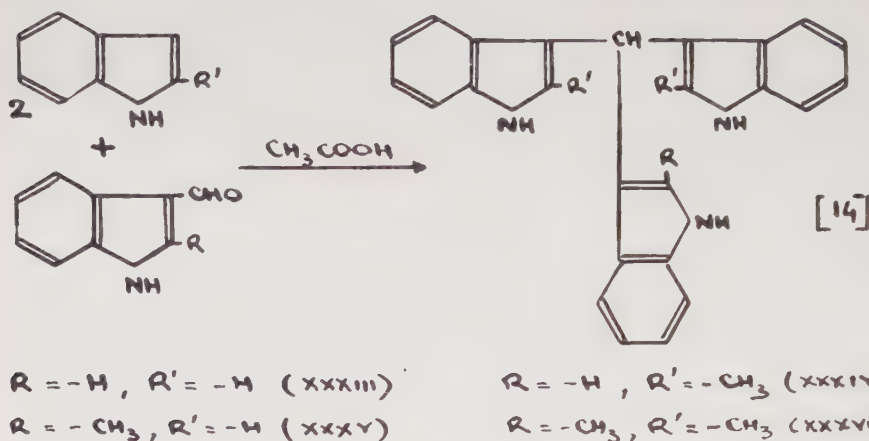


TABLEAU VII.

R	R'	Formule Globale	F (°C)	Rt %	Spectre ultraviolet $\lambda_{max}(\mu)$ log E	Analyses	
						Calculé	Trouvé
XXXIII. - H	- H	$C_{25}H_{19}N_3$ (403)	250°	65	285 (4,44) 291,5 (4,47)	C: 74,43 H: 4,73 N: 20,84	C: 74,29 H: 4,91 N: 20,75
XXXIV. - H	- CH ₃	$C_{26}H_{21}N_3$ (417)	265°	60	284 (4,28) 291 (4,24)	C: 74,82 H: 5,03 N: 20,14	C: 74,74 H: 4,97 N: 19,82
XXXV. - CH ₃	- H	$C_{27}H_{23}N_3$ (431)	297°	60	284,5 (4,35) 291,5 (4,13)	C: 75,17 H: 5,33 N: 19,49	C: 75,23 H: 5,15 N: 19,37
XXXVI. - CH ₃	- CH ₃	$C_{28}H_{25}N_3$ (445)	320° (déc)	60	284 (2,91)* 291,5 (2,89)*	C: 75,50 H: 5,61 N: 18,80	C: 75,15 H: 5,30 N: 18,62

* en solution alcoolique saturée

léculeaire résultant de l'addition d'une molécule des indole aldéhyde-3 et méthyl-2 indole aldéhyde-3 à deux molécules d'indole ou de méthyl-2 indole [14].



Il n'a pas été observé de condensation avec les aldéhydes dérivés des phényl-2 et β naphtyl-2 indoles.

Le tableau VII résume les tri 3 indolylméthanes obtenus : tri-3-indolyl-méthane (XXXIII), 3' indolyl bis (méthyl-2 3-indolyl) méthane (XXXIV), méthyl-2 3'-indolyl bis (3' indolyl) méthane (XXXV), tri (méthyl-2 3 indolyl) méthane (XXXVI).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

A. — Préparation des formyl-3 indoles

1) Méthode générale utilisant le N-méthylformanilide

Dans un tricol équipé d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant à reflux, on abandonne des quantités équimoléculaires (0,12 M) de N-méthylformanilide et d'oxychlorure de phosphore à la température ambiante pendant une heure.

On introduit alors, après avoir refroidi le mélange complexe à 0° par un bain glace-sel, 100 à 150 cm³ d'o-dichlorobenzène. On ajoute par petites fractions, 0,05 M de l'indole, en veillant à ce que la température de la solution ne s'élève pas au-dessus de 10°. Finalement on additionne 20 gr. (0,2 M) de carbonate de calcium finement divisé et le bain de glace est retiré. Le mélange est rapidement porté au reflux et maintenu 30 minutes avec agitation. On observe un dégagement d'acide chlorhydrique.

On refroidit de nouveau à 0° et on hydrolyse doucement avec 75 cm³ d'acétate de sodium à 10 %. On retire le solvant chloré par un entraînement à la vapeur, puis la solution résiduelle est diluée par l'eau à 1 litre. On chauffe à reflux et filtre à chaud. Le produit filtré est lavé à l'eau et recristallisé dans un solvant approprié (éthanol, méthanol).

2) *Mode opératoire général utilisant le diméthylformamide*

Dans un ballon à trois tubulures auquel on a adapté un agitateur mécanique, un thermomètre et un réfrigérant ascendant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, on introduit 73 g. (1 M) de diméthylformamide et 31 g. (0,2 M) d'oxychlorure de phosphore, que l'on refroidit par un bain glace-sel à 0° pendant une heure sans agitation. Le complexe étant formé, on additionne avec agitation 0,1 M de l'indole à formyler, par petites fractions, sans dépasser la température de 10°. On retire le bain réfrigérant en maintenant l'agitation pendant une heure à la température ambiante.

On refroidit de nouveau à 0° et on hydrolyse doucement par une solution à 10 % d'acétate de sodium. On transfère le mélange dilué à 1 litre dans un ballon équipé d'un condensateur. On introduit 47 g. (1,18 M) de soude pure et on chauffe à reflux jusqu'à ce que cesse le dégagement de diméthylamine.

On laisse refroidir, neutralise et essore sur bûchner. On recristallise dans un solvant approprié.

B. — *Oxydation des aldéhyde-3 indoliques par le permanganate de potassium en milieu alcalin*

Dans un tricol équipé d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à introduction, on place 2 g. (0,013 M) de permanganate de potassium dans 150 cm³ d'acétone. Le tricol est refroidi par un bain de glace et on ajoute, goutte à goutte, par l'ampoule, 0,01 M de l'aldéhyde à oxyder dans 40 cm³ de pyridine. Quand toute la solution pyridinique contenant l'aldéhyde a été introduite, on retire le bain réfrigérant et on maintient l'agitation à température ambiante pendant quatre heures. On laisse ensuite reposer le mélange vingt-quatre heures. La solution est essorée sur verre fritté pour retirer le bioxyde de manganèse engendré. On lave le précipité par l'acétone et le filtrat est évaporé à sec sous vide. Le résidu, trituré avec 100 cm³ de soude 2 N, est filtré et lavé à l'eau afin de retirer l'aldéhyde non transformé. L'acide carboxylique précipite par acidification du filtrat à l'aide de l'acide chlorhydrique dilué. Le précipité, essoré, lavé à l'eau, séché, est recristallisé.

C. — *Réduction des formyl-3 indoles en alcools*

1) *par l'hydruure double de bore et de sodium*

A une suspension 0,76 g. (0,02 M) d'hydroborure de sodium dans 70 cm³ d'alcool absolu, on ajoute 0,01 M de l'aldéhyde. La solution est portée au reflux pendant trois à cinq minutes, puis on la laisse à la température ambiante pendant douze heures. La solution est évaporée à sec sous vide. On triture le résidu avec 80 cm³ d'une solution à 1 % de soude. On extrait à l'éther. Les extraits étherés, lavés à l'eau et séchés sur sulfate de sodium, sont évaporés à sec. Le résidu est recristallisé dans un mélange ligroïne-benzène.

2) *par hydrogénation catalytique en présence de nickel de Raney*

Dans une fiole à hydrogéner, on dispose 0,01 M de l'aldéhyde dissous dans le minimum d'alcool absolu. On introduit le nickel de Raney finement divisé. La quantité théorique d'hydrogène est absorbée en quatre à cinq heures. Le nickel de Raney est essoré sur bûchner, lavé à l'alcool ; le filtrat est évaporé sous vide et le résidu est recristallisé dans un mélange ligroïne-benzène.

D. — *Préparation des di-indolylméthanes*

Les di-3 indolylméthane (XIX) et bis (méthyl-2 3 indolyl) méthane (XX) sont obtenus par reflux des hydroxyméthyl-3 (XV) et hydroxyméthyl-3 méthyl-2 indoles (XVI) avec une solution à 1 % de soude pendant une heure. Les microcristaux blancs qui précipitent sont filtrés, lavés à l'eau et recristallisés dans l'éthanol dilué.

E. — Préparation des aminométhyl-3 indoles

1) *par réduction des oximes des indoles aldéhyde-3 à l'aide du sodium et de l'alcool éthylique*

a) Formation des oximes : On chauffe à reflux pendant deux à trois heures 0,01 M de l'aldéhyde avec des quantités équimoléculaires (0,015 M) de chlorhydrate d'hydroxylamine et d'acétate de sodium dans 50 cm³ d'alcool éthylique. La solution alcoolique refroidie est concentrée à 10 cm³ par évaporation sous pression réduite. On ajoute une quantité d'eau suffisante pour dissoudre le chlorure de sodium formé. L'oxime précipite. On essore, lave à l'eau et recristallise dans l'alcool dilué.

b) Réduction des oximes : A une solution de 0,01 M de l'oxime dans 50 cm³ d'alcool absolu, on ajoute, en une heure, par petites fractions, 2,3 g. (0,1 atome) de sodium métallique. La réaction un peu exothermique est complète au bout de trois heures. On ajoute doucement un volume d'eau égal et on extrait la solution à l'éther. Les extraits étherés, lavés à l'eau, sont séchés sur sulfate de sodium, puis évaporés après filtration. Le résidu est recristallisé dans un solvant approprié.

2) *par la méthode de Mignonac :*

On prépare une solution de gaz ammoniac sec dans l'alcool absolu (7 à 8 %).

Dans une fiole à hydrogéner, on dissout l'aldéhyde dans un volume d'alcool ammoniacal tel que la quantité théorique d'ammoniac pour la formation de l'aldimine soit présente. Nous avons utilisé un petit excès d'ammoniac (0,012 pour 0,01 M d'aldéhyde).

On introduit, à l'abri de l'air, le nickel divisé et on soumet le mélange à une agitation énergique dans une atmosphère d'hydrogène maintenue à une pression voisine de la pression atmosphérique. Dans ces conditions, à température ambiante (15-20°), l'hydrogénation a lieu régulièrement.

Après séparation du catalyseur, l'amine est isolée par les méthodes habituelles. La quantité d'amine obtenue correspond sensiblement à l'hydrogène fixé.

F. — Méthode générale de condensation des nitroparaffines avec les formyl-3 indoles en présence d'acétate d'ammonium

Dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant, on place 0,01 M de l'aldéhyde et 1 g. (0,013 M) d'acétate d'ammonium. On ajoute la quantité de nitroparaffine strictement suffisante pour qu'il y ait dissolution et homogénéité à la température de la solution bouillant à reflux.

Dans tous les cas la réaction est douce. Elle est complète après une demi-heure. On observe un changement de couleur allant du jaune-orange au rouge sombre.

Le produit de condensation précipité par refroidissement de la solution ou par concentration sous pression réduite est essoré, lavé à l'eau, séché et recristallisé dans un solvant approprié.

G. — Préparation des tri 3 indolylméthanes

Dans 50 cm³ d'alcool éthylique, on dissout 0,01 M d'aldéhyde et 0,02 M d'indole ou de méthyl-2 indole. On acidifie par l'acide acétique jusqu'à un pH de 2,5.

La réaction est complète après un reflux de 24 heures. On observe alors une coloration intense allant de l'orangé au rouge sombre. Les composés obtenus par condensation trimoléculaire précipitent sous forme de cristaux blancs par refroidissement. On essore sur verre fritté, lave à l'eau et sèche. La recristallisation est difficile dans tous les solvants organiques.

Les spectres d'absorption dans l'ultra-violet sont déterminés dans l'éthanol avec un appareil Perkin-Elmer modèle U.V. 137. Les spectres d'absorption dans l'infra-rouge ont été déterminés par un spectrographe Perkin-Elmer I.R. 137 (pastilles KBr).

BIBLIOGRAPHIE

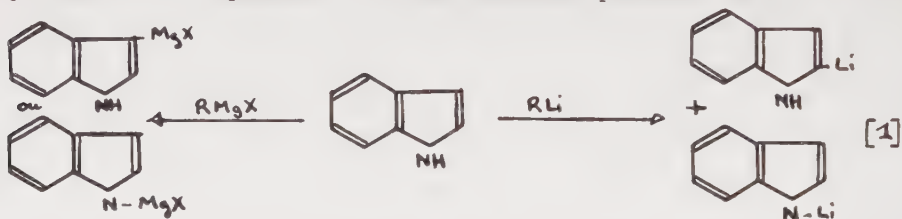
- (1) ELLINGER, Ber, 1906, **39**, p. 2.520.
- (2) ELLINGER et FLAMAND, Z. physiol. Chem., 1908, **55**, p. 55.
- (3) ELKS, ELLIOTT et HEMS, J. Chem. Soc., 1944, p. 629.
- (4) ALESSANDRI et MASSERINI, Gazz. chim. ital., 1921, **51**, p. 262.
- (5) MAJIMA et KOTAKE, Ber., 1922, **55**, p. 3.859.
- (6) SNYDERS, SWAMINATHAN et SIMS, J. Am. Chem. Soc., 1952, **74**, p. 511.
- (7) VILSMEIER et HAACK, Ber., 1927, **60**, p. 119.
- (8) MAHEAS, Bull. Soc. Chim., 1962, p. 1.989.
- (9) SMITH, J. Chem. Soc., 1954, p. 3.842.
- (10) ANTHONY, J. Org. Chem., 1960, **25**, p. 2.049.
- (11) SHABICA et HOWE, J. Am. Chem. Soc., 1946, **68**, p. 1.156.
- (12) BOYD et ROBSON, Biochem. J., 1935, **29**, p. 555.
- (13) I.G. FARBEN, B. F. 773.259 (27-8-1934).
- (14) SMUSZKOWICZ et ANTHONY, Chem. Abst., 1962, **57**, p. 4.636.
- (15) LEETE, J. Am. Chem. Soc., 1959, **81**, p. 6.023.
- (16) MADINIVEITA, J. Chem. Soc., 1937, p. 1.927.
- (17) ROSSISTER et SIXTON, J. Chem. Soc., 1953, p. 3.654.
- (18) MIGNONAC, C. R. Acad. Sci., 1921, **172**, p. 223.
- (19) BLUME et LINDWALL, J. Org. Chem., 1946, **11**, p. 185.
- (20) SEKA, Ber, 1924, **57**, p. 1.868.
- (21) YOUNG, J. Chem. Soc., 1958, p. 3.493.
- (22) RENZ et LOEW, Ber., 1903, **36**, p. 4.326.
- (23) FREUND et LEBACH, Ber, 1905, **38**, p. 2.646.
- (24) THESING, Ber., 1954, **87**, p. 692.
- (25) KAMAL et QURESHI, Tetrahédon, 1962, p. 513.
- (26) HOUBEN et FISCHER, Ber., 1931, **64**, p. 2.640.
- (27) WALTHER et CLEMEN, J. Prakt. Chem., 1900, (2) **61**, p. 249.
- (28) PUTOCHIN, Ber., 1926, **59**, p. 1.997.

TROISIÈME PARTIE

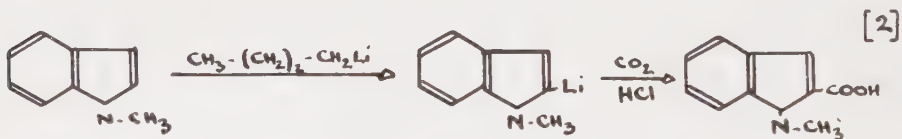
Etude des dérivés lithiens de l'indole

Les organométalliques de l'indole, principalement les organomagnésiens, ont été abondamment décrits dans la littérature. Cependant, peu de publications concernent les organolithiens (1, 2, 3).

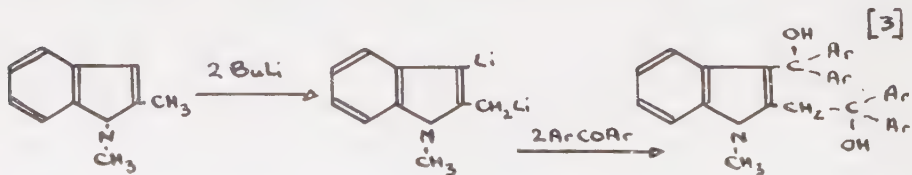
Alors que les organomagnésiens de l'indole se forment en position 1 ou 3 suivant les conditions expérimentales (principalement en position 3), l'échange hydrogène-métal entre l'indole et le n-butyllithium conduit à un mélange équimoléculaire inséparable de dérivés lithiens en position 1 et 2 (4).



Néanmoins le composé N-méthylé est transformé quantitativement par le n-butyllithium en N-méthyl 2-indolylolithium comme le montre sa carboxylation (1).



Tous nos essais pour former un organolithien avec le méthyl-2 indole ainsi qu'un di-lithien de l'indole sont restés sans succès. Cependant, récemment, SZMUSZKOWICZ (3) a réussi à fixer deux atomes de lithium sur le diméthyl-1,2 indole, un premier atome de lithium se fixant en position 2 puis un second en position 3.



Un certain nombre de synthèses à partir de N-méthyl 2-indolylolithium ont été reportées (1, 2) :

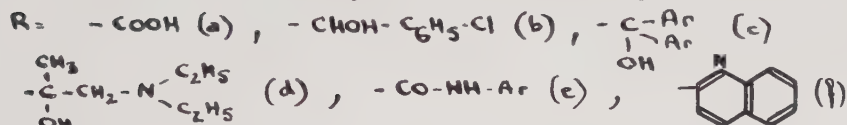
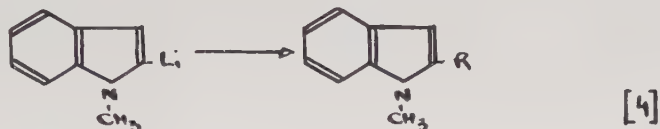
- 1^o) formation d'acide carboxylique par carbonatation de l'indolyl-lithium (a);

2°) formation de carbinols par action des composés carbonylés

- p-chloro benzaldéhyde (b)
- benzophénone (c)
- N-diéthylaminométhyl méthyl cétone (d);

3°) par action d'isocyanates substitués, formation de carboxamides (e);

4°) par action de la quinoléine, obtention du méthyl-1 2'-quinoléyl-2 indole (f).



A partir du N-méthyl 2 indolylolithium, nous avons essayé de synthétiser des composés substitués en position 2 par action d'halogénures d'alkyles ou d'aryles (RX = iodure de méthyle, bromure d'isopropyle, chlorure d'allyle, chloro et bromobenzène et chlorure de benzyle). Quelles que soient les conditions expérimentales, il n'a pas été observé de substitution; le N-méthylindole est régénéré en fin de réaction.

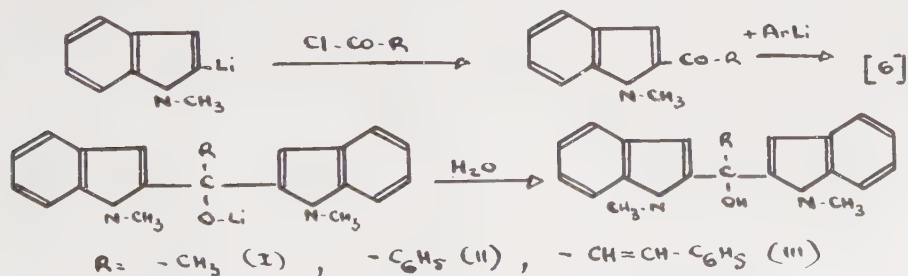
Par action des chlorures d'acides sur le N-méthyl 2-indolylolithium, nous avons constaté dans tous les cas la formation d'un carbinol, mais pas de la cétone correspondante malgré les variations des conditions expérimentales :

- ordre d'introduction des réactifs,
- proportions équimoléculaires ou excès de réactifs,
- variations de température du milieu réactionnel,
- milieu oxydant (action de peroxyde).

L'échange hydrogène-métal étant le n-butyllithium préparé à partir du bromure de butyl normal, nous avons essayé d'utiliser le phényllithium sans succès [5].



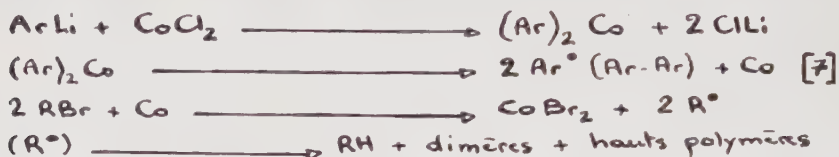
Les chlorures d'acides étudiés réagissent en deux temps : une première attaque porte sur l'halogène (A) et une deuxième molécule de N-méthyl 2-indolylolithium entre en réaction avec le carbonyle (B).



Les chlorures d'acides : chlorure d'acétyle, chlorure de benzoyle et chlorure de cinnamoyle conduisent avec un rendement de 30 à 35 % aux carbinols suivants :

- méthyl bis-(N-méthyl 2-indolyl) carbinol (I),
- phényl bis-(N-méthyl 2-indolyl) carbinol (II),
- styryl bis-(N-méthyl 2-indolyl) carbinol (III).

Enfin nous avons mis à profit la formation de radicaux libres par introduction de faibles quantités de chlorure cobalteux anhydre dans les organolithiens en vue de la duplication du N-méthyl indole, selon la méthode préconisée par KHARASCH (5), récemment appliquée aux hétérocycles (6), suivant les réactions :



Les proportions des réactifs sont les suivantes : ArLi (0,17 M), CoCl₂ (0,0125 M) et RBr (0,0125 M).

Le bromobenzène est utilisé comme dérivé halogéné. Le di (N-méthyl 2-indolyle) (IV) est obtenu avec un rendement de 30 %.



[B]

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1) Préparation du N-méthylindole

Dans un ballon de 3 litres à trois tubulures équipé d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à reflux muni d'une garde à chlorure de calcium, d'une ampoule à introduction, et refroidi à -50° par un bain d'acétone et de carboglace, on place un litre d'ammoniac liquide anhydre

On introduit, par petites fractions, 60 g. (1,22 M) d'amidure de sodium finement pulvérisé, puis, par petites portions également, 180 g. (1,43 M) d'indole pur. Avec une agitation modérée, on ajoute par l'ampoule à introduction, goutte à goutte, 191 g. (1,50 M) de sulfate de diméthyle dissous dans 200 cm³ d'éther anhydre.

On retire progressivement le bain réfrigérant, en maintenant l'agitation pour qu'il y ait vaporisation de l'ammoniac. On hydrolyse le concentrat avec 300 cm³ d'eau glacée et l'on extrait avec un litre d'éther. Les extraits éthers sont lavés avec une solution à 10 % de chlorure de sodium.

Après avoir chassé le solvant, on distille l'huile résiduelle sous pression réduite dans un appareil à anneaux Raschig. Le méthyl-1 indole rectifié distille à 113° sous 11 mm Hg (90 % de la théorie).

C_9H_9N (131)

$Eb_{44} = 114-115^\circ$; litt. (2), $Eb_{44} = 113-115^\circ$.

Picrate F = 150° (aiguilles rouges)

$n_D^{25} = 1,6038$

Analyse : Calc. % : C 82,44 H 6,87 N 10,68

Tr. : 82,32 H 6,80 N 10,60

2) Préparation du N-méthyl 2-indollithium

Dans un tricol équipé d'un réfrigérant à reflux muni d'un barboteur à acide sulfurique concentré, d'un agitateur mécanique et d'une ampoule surmontée d'un tube à arrivée d'azote, on introduit, en atmosphère d'azote sec, après avoir refroidi l'appareil par un bain glace-sel, 100 cm³ d'éther anhydre et 1 g. (0,14 M) de lithium métallique finement coupé. On ajoute, goutte à goutte, avec agitation, 7 g. (0,05 M) de bromure de butyle normal dans 50 cm³ d'éther anhydre. Quand toute la solution d'halogénure a été additionnée, on porte le mélange réactionnel à reflux au bain-marie jusqu'à ce que le dégagement de butane cesse.

Après refroidissement à la température ambiante, on introduit goutte à goutte 6,55 g. (0,05 M) de méthyl-1 indole fraîchement distillé dans 50 cm³ d'éther anhydre. Après un reflux de trois heures au bain-marie, le N-méthyl 2-indolylolithium formé présente une coloration verte.

3) Méthode générale d'obtention des di indolyl carbinols

La solution étherée anhydre de l'organo-lithien est siphonnée et filtrée sur coton de verre, sous atmosphère d'azote dans un deuxième tricol équipé comme précédemment. Le chlorure d'acide en petit excès (0,06 M) dans 50 cm³ d'éther anhydre est ajouté le plus rapidement possible dans le milieu réactionnel préalablement refroidi à 0° par un bain glace-sel.

Après agitation à la température ambiante et reflux au bain-marie pendant deux heures, on refroidit de nouveau à 0° et l'on hydrolyse doucement avec 200 cm³ d'eau glacée renfermant 5 % de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite à l'éther. Les extraits étherés sont lavés avec une solution de carbonate de sodium, puis avec de l'eau et séchés sur sulfate de sodium. L'éther est chassé et le résidu soumis à une distillation fractionnée sous pression réduite.

D'une façon générale, les produits isolés au cours des distillations sont les suivants :

- l'acide carboxylique correspondant au chlorure d'acide hydrolysé n'ayant pas réagi,
- le méthyl 1-indole n'ayant pas réagi,
- le bis (N-méthyl 2-indolyl) carbinol correspondant au chlorure d'acide utilisé.

Résultats obtenus :

I. Méthyl bis (N-méthyl 2-indolyl) carbinol $C_{20}H_{10}N_2O$
à partir du chlorure d'acétyle avec un rendement de 35 %.
F = $117-118^\circ$ (cyclohexane)

Analyse : Calc. : C 78,94 H 6,57 N 9,24

Tr. : C 78,80 H 6,42 N 10,05

II. Phényl bis (N-méthyl 2-indolyl) carbinol $C_{25}H_{22}N_2O$
à partir du chlorure de benzoyle avec un rendement de 30 %.
F = 102° déc. (ligroïne-benzène)

Analyse : Calc. : C 81,96 H 6,01 N 7,65

Tr. : C 81,24 H 5,80 N 7,42

III. Styryl bis (N-méthyl 2-indolyl) carbinol $C_{27}H_{24}N_2O$
à partir du chlorure de cinnamoyle avec un rendement de 30 %.
F = 130° déc. (ligroïne)

Analyse : Calc. : C 76,71 H 8,21 N 9,68
Tr. : C 76,53 H 8,35 N 9,46

4) Préparation du di (N-méthyl 2-indolyle) (IV)

L'appareillage est composé d'un tricol muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à reflux surmonté d'une garde à chlorure de calcium et d'une ampoule à introduction surmontée d'un tube à arrivée d'azote. On introduit dans le ballon la solution étherée de bromobenzène (0,0125 M dans 100 cm³) puis le chlorure cobalteux anhydre (0,0125 M).

Le chlorure cobalteux anhydre est obtenu à partir du chlorure cobalteux commercial, pur pour analyse, exempt de nickel, cristallisé à six molécules d'eau. Par déshydratation sous pression réduite (2 mm Hg.) en présence d'anhydride phosphorique et en utilisant un dessiccateur de Brahm et Wetzel à une température de 140°, le chlorure cobalteux hydraté, rose, est transformé, après cinq à six heures, en chlorure cobalteux anhydre de couleur bleu pâle.

Le N-méthyl 2-indolylolithium, préparé comme précédemment, est ensuite siphonné sous atmosphère d'azote, dans l'ampoule. La vitesse d'addition est réglée de manière à obtenir un léger reflux de l'éther.

On porte le mélange à reflux pendant une heure pour parfaire la réaction. Après refroidissement, la solution est hydrolysée en présence d'acide acétique. La phase organique est séparée et séchée. L'éther est chassé et le résidu soumis à une distillation fractionnée sous vide.

Le dimère obtenu se présente sous forme d'une huile résiduaire qui se décompose par distillation et résiste à la cristallisation.

L'huile est précipitée plusieurs fois par un mélange ligroïne-benzène et donne une poudre amorphe.

$C_{48}H_{46}N_2$
F = 120-122°

Analyse : Calc. : C 83,07 H 6,15 N 10,76
Tr. : C 82,80 H 6,03 N 10,24

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SHIRLEY et ROUSSEL, J. Am. Chem. Soc., 1953, **75**, p. 375.
- (2) HOFFMANN, ROSSI et KEBRLE, Hel. Chim. Acta, 1959, **13**, p. 907.
- (3) SMUSZKOVICZ, J. Org. Chem., 1962, **27**, p. 511.
- (4) BRAUDE, Progress in organic chemistry - London, 1958.
Butterworths Sci. Publ., p. 208.
- (5) KARASCH, J. Am. Chem. Soc., 1941, **63**, p. 3.239.
1943, **65**, p. 498.
- (6) MORIZUR et PALLAUD, C. R. Acad. Sc., 1962, **255**, p. 711.

CONCLUSION

En résumé, la chimie de l'indole doit être considérée comme une chimie bien particulière.

Si les réactions décrites précédemment s'effectuent normalement, l'étude des aldéhydes et des lithiens de l'indole a révélé une faible réactivité de ces corps par rapport à des composés identiques en série aliphatique ou aromatique. Cette indolence qui se manifeste déjà par comparaison avec les homologues inférieurs des indoles en série hétérocyclique — les dérivés pyrroliques étant plus réactifs — peut être imputable à des empêchements stériques, à des difficultés de solubilité — les indoles sont en général des produits solides de masses moléculaires élevées — mais aussi à des anomalies dans la synthèse même du noyau ainsi que dans la structure de l'indole.

En effet, la formation du noyau fondamental de l'indole par la méthode de Fischer présente une particularité car le mécanisme schématique de cette cyclisation admet une transposition circulaire coordonnée en position ortho, alors que dans une réaction du même type, la transposition benzinidique par exemple, la transposition s'effectue en position para.

Néanmoins, avec l'intérêt et le développement de la chimie des alcaloïdes, il est permis d'envisager un approfondissement de ces connaissances, encore trop souvent à l'état d'hypothèses, car ce domaine important des composés indoliques offre un champ d'études très approprié à un grand nombre d'investigations, théoriques et pratiques, pour l'interprétation et la compréhension de la chimie de l'indole.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

« *Le soufre dans les phénomènes de corrosion* »

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 22 Mars 1966

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

MARC ZAMANSKY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN ROCHE

